

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 59.
Année scolaire 1937-1938.

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT AUGUSTE LUMIÈRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
ET PHARMACO DYNAMIQUES

DU TRAITEMENT
de la
MALADIE de RECLUS
(Maladie polykystique du sein)

par les EXTRAITS de CORPS JAUNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 1^{er} Février 1938
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. Louis TONELLOTT

Né le 19 Avril 1911, à Oran (Algérie).



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE
75, Rue de la Buire, 75

—
1938

DU TRAITEMENT

de la

MALADIE de RECLUS

(Maladies polykystique du sein)

par les EXTRAITS de CORPS JAUNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 59.
Année scolaire 1937-1938.

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT AUGUSTE LUMIÈRE DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
ET PHARMACO DYNAMIQUES

DU TRAITEMENT
de la
MALADIE de RECLUS
(Maladie polykystique du sein)
par les EXTRAITS de CORPS JAUNE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 1^{er} Février 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

M. Louis TONELLOTT

Né le 19 Avril 1911, à Oran (Algérie).



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE
75, Rue de la Buire, 75

—
1938

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen.....	M. J. LÉPINE
Assesseur.....	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ,
BARRAL, PIC, CONDAMIN, PAVIOT, NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	{	MM. FROMENT
Cliniques chirurgicales.....		SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.....		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....		BONNET
Clinique médicale infantile.....		FAVRE
Clinique gynécologique.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique urologique.....		PATEL
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.....		COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....		GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale.....		COURMONT
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		MANCEAU
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique.....		HERMANN
Anatomie pathologique.....		CHALIER (J.)
Chirurgie opératoire.....		CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		MARTIN (J.-F.)
Médecine légale.....		COTTE
Hygiène.....		ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie.....		ETIENNE MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		ROCHAIX
		LEULIER
		PIÉRY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	JOSSERAND.
DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-	MORIN.
BERNHEIM	REBATTU	RAVAULT	BERTRAND.
POLLOSSON	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL.
CHAMBON	ENSELME	PONTHUS	LEV RAT.
CIBERT	SEDALLIAN	CROIZAT	
EPARVIER	CREYSSEL	DELORE.	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. BÉRARD, président ; NOËL, assesseur ;
ROCHET et CREYSSEL, agrégés.



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

En témoignage de mon profond amour et de ma reconnaissance infinie pour sa grande bonté et son dévouement de tous les instants.

Il m'a toujours montré le chemin du devoir et entouré de la plus tendre affection. C'est à lui que je dois toute ma formation. C'est à lui que je dédie cet ouvrage.

A MA FEMME

la chère compagne de mes années de travail.

A MA TANTE, A MES FRÈRES ET SŒURS

qui me sont chers.

A notre Maître

MONSIEUR AUGUSTE LUMIÈRE

Grand Officier de la Légion d'Honneur,

Membre correspondant de l'Institut et de l'Académie de Médecine,

Nous faisons l'hommage de ce trop modeste ouvrage qui est la maladroite expression d'une conception qu'il a élaboré et la relation de résultats auxquels il a permis d'atteindre.

En témoignage de notre très dévouée admiration et de notre attachement très respectueux.

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR BÉRARD

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre Jury de thèse. Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Jury

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROCHET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYSSEL

Qui ont bien voulu s'intéresser à notre ouvrage.

A NOS MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE LYON

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIGNE

Officier de la Légion d'Honneur,
Directeur honoraire du Bureau Municipal d'Hygiène,
Rédacteur en Chef de « L'Avenir Médical »,

Homme de science d'une vaste culture générale.

Il ne nous a jamais mesuré ni ses conseils, ni son aide scientifique.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre affection respectueuse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉONET

Ancien Chef de Clinique Neuro-Psychiatrique.

Nous lui sommes profondément reconnaissant et nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude pour l'aimable et affectueux accueil qu'il nous a toujours réservé et pour les précieux conseils qu'il nous a toujours prodigués.

AUX DOCTEURS DELAIGUE ET GAUDON

A TOUS LES MÉDECINS DE LA CLINIQUE LUMIÈRE

A TOUS NOS AMIS

INTRODUCTION

En 1933 étaient publiés les premiers travaux sur la thérapeutique hormonale de la maladie de Reclus. Nous tenons à bien marquer cette date. Ce n'est pas, certes, que nous songions — et ce n'est, du reste, pas notre rôle — à soulever les questions de priorité ; celles-ci, d'ailleurs, exigent pour être homologuées qu'une publicité soit donnée aux faits auxquels elle se rapporte. Mais sans vouloir, disons-nous, soutenir une revendication de prestige scientifique pour notre Maître Auguste LUMIÈRE, ce qui venant d'un collaborateur aussi modeste que nous ne manquerait pas d'outrecuidance ni même de ridicule, nous tenons à rappeler, ici, que, dès 1928, Auguste LUMIÈRE érigait en méthode le traitement de la maladie kystique du sein par les extraits de corps jaune.

On a coutume, dans les leçons de méthodologie qui forment les jeunes esprits et dont nous-même avons bénéficié, de rapporter à titre d'exemple d'un processus de découverte par le mécanisme inductif, la classique trouvaille de Claude BERNARD. Celui-ci, constatant fortuitement que les lapins jeûneurs avaient une urine acide, conçut la notion d'autophagie.

La découverte d'Auguste LUMIÈRE du traitement lutéinique de la maladie kystique de Reclus, nous apparaît être un modèle d'invention scientifique, tout

aussi digne de remarque que celui que nous venons de citer et qui contribua à la gloire de Claude BERNARD.

Nous sommes bien jeune, bien inexpérimenté pour nous permettre de porter un jugement sur notre Maître, et nous n'avons pas la sotte présomption d'être capable d'établir une comparaison entre le génie biologique de Claude BERNARD et le sien. Une telle comparaison ne serait-elle pas, d'ailleurs, bien vaine ? Mais ce que nous pensons pouvoir dire, dans une absolue certitude, c'est le sentiment d'orgueil et de très profonde reconnaissance qui nous inspire à la pensée de pouvoir nous considérer comme l'un des humbles, mais des plus admiratifs disciples d'Auguste LUMIÈRE.

C'est dans cet esprit que nous offrons à l'illustre biologiste l'hommage de ce modeste travail. Il n'est qu'un commentaire d'une de ses découvertes, l'hormonothérapie de la maladie de Reclus, une découverte qui, issue d'un esprit comme le sien, toujours en travail, constamment générateur de conceptions nouvelles, nous apparaît simple, et qui, pourtant, revêt, dans la pratique, une importance peut-être égale à celle qui contribua à immortaliser Claude BERNARD. Il n'est pour en juger que de se reporter aux faits initiaux qui ont engendré la méthode thérapeutique à laquelle nous consacrons les pages suivantes : ils résultent d'une observation fortuite.

En 1928, à l'hôpital « Le Bon-Abri », annexe du Centre anticancéreux de Lyon, l'une des infirmières de cet établissement se plaignant de tumeurs mul-

tiples des deux seins, fut présentée à la consultation du Centre, où on lui proposa une exérèse bilatérale. La crainte d'une dégénérescence cancéreuse tardive de ces lésions commandait cette prescription de prudence. La malade, quelque peu effrayée à l'idée d'une telle intervention, de fait bien mutilante, demanda quelque délai. On le lui accorda, l'urgence de l'opération ne s'imposant pas.

Cette femme avait subi, quelques mois auparavant, une castration totale et souffrait, à ce moment, de fréquentes bouffées congestives. M. Auguste LUMIÈRE eut alors l'idée de lui faire administrer des opozones de corps jaunes, par voie gastrique, à doses élevées.

Or, non seulement les troubles de la ménopause s'amendèrent, mais *les lésions mammaires disparurent en totalité en quelques semaines.*

C'est grâce à cette constatation (sur laquelle nous reviendrons par la suite : Obs. I), qu'un traitement systématique fut institué chez tous les malades, hommes ou femmes, atteints de maladie kystique du sein.

Entre l'administration des Opozones et la guérison de la maladie kystique du sein, qui eut songé à émettre l'hypothèse de cause à effet ? C'est qu'aussi bien, pour reprendre l'expression de LACASSAGNE : « L'œil ne voit dans les choses que ce qu'il y regarde et il n'y regarde que ce qu'il a en idée dans l'esprit ». Il fallait que « ces variations concomitantes » tombassent sous le regard d'un biologiste qui, dans l'aspect d'un phénomène vital, cherche toujours le processus général dont il est une des faces. Pour

Auguste LUMIÈRE, un phénomène se produisant au niveau du sein, n'est pas seulement un phénomène mammaire ; pour lui, et c'est là qu'il pense, à l'inverse du commun d'entre nous, un phénomène n'est considéré comme local, et encore provisoirement, qu'après élimination de toutes les possibilités de rapport qu'il peut y avoir avec d'autres phénomènes, avec d'autres organes, avec telle ou telle constante humorale. En l'occurrence ces deux séries parallèles : d'une part hormonothérapie, d'autre part régression de la maladie de Reclus, ont pu être interprétées comme se conditionnant l'une l'autre, parce que chacune d'elles a été envisagée non point à l'état pur, mais par rapport aux réactions générales de l'organisme tout entier. Il fallait une idée directrice, il fallait non seulement savoir, mais avoir présente à l'esprit cette notion de l'interdépendance génito-mammaire, pour que l'on songeât à confronter les deux ordres de faits concomitants, à les confronter parce qu'on pensait qu'un lien pouvait les unir. On voit la genèse de l'hypothèse. Dès le début elle reposait sur des bases solides ; d'ailleurs, puisque le fruit juge de l'arbre, les faits que nous allons rapporter et les commentaires que nous allons tenter, montreront ce qu'il faut penser de sa valeur. Quant à notre sentiment personnel, si on nous permet de l'exprimer, nous rappellerons seulement que nous apparentons cette création intellectuelle à celle qui fait l'objet des principaux chapitres de la « Méthodologie classique dans les Sciences expérimentales ».

Mais ce paragraphe de l'œuvre d'Auguste LUMIÈRE,

serait demeuré sur un plan purement intellectuel, somme toute assez stérile, si l'hypothèse née d'une observation, n'avait pu être appuyée de plusieurs autres preuves expérimentales : « Non datur Scientia de individuo ». Il fallait pour cela qu'un matériel clinique fût à sa disposition. Il fallait donc qu'il trouvât quelqu'un qui acceptât de tenir pour vraie cette hypothèse. M. le Professeur LÉON BÉRARD fit sienne la conception d'Auguste LUMIÈRE ; et ce n'est pas seulement par les malades qu'en toute confiance il mit à sa disposition que se traduisit la collaboration à l'idée initiale, ce fut, aussi, par les directives inspirées de la culture biologique et de sa haute expérience en matière de cancérologie. On conçoit aisément les heureuses conséquences d'une telle collaboration. D'une part, les données apportées à propos de chaque malade confié par le Professeur BÉRARD à Auguste LUMIÈRE, servant de base à une observation, d'un caractère hautement scientifique. D'autre part, le choix initial des malades pratiqué par M. le Professeur BÉRARD libérait, en quelque sorte, l'esprit d'Auguste LUMIÈRE, lui permettait de poursuivre un traitement médical, sans avoir à se demander si parmi les malades qu'il traitait, il en était un seul dont l'avenir put être éventuellement compromis du fait de la substitution, du traitement médical au traitement chirurgical. Observations du Professeur BÉRARD à la base ; traitement hormonal appliqué et surveillé par Auguste LUMIÈRE ; résultats suivis et consignés par l'un et par l'autre : telles sont les solides garanties sur lesquelles repose notre tra-

vail, qui n'est en définitive qu'une très objective relation des premiers résultats de l'invention thérapeutique d'Auguste LUMIÈRE, mais que nous ferons, cependant, précéder d'une brève revue générale sur la maladie de Reclus et son traitement hormonal.

DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE RECLUS

par les
EXTRAITS de CORPS JAUNE.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE et GÉNÉRALITÉS sur la MALADIE de RECLUS

Symptomatologie et anatomo-pathologie

Depuis sa description par RECLUS, la maladie polykystique du sein a donné naissance, tant en France qu'à l'étranger, à de nombreux travaux des chirurgiens et des anatomo-pathologistes. RECLUS, en effet, le premier, en 1883, fit apparaître la maladie polykystique du sein dans la pathologie chirurgicale. Il publia, à cette époque, dans la « Revue de Chirurgie », une observation typique de maladie kystique bilatérale. D'abord BROCA et VERNEUIL, auxquels il présenta ses malades, virent en cette affection, une tumeur maligne. RECLUS, par la suite, la jugea bénigne et conseilla, comme traitement, la simple ponction des kystes.

Avant lui déjà, d'autres auteurs avaient voulu différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes. Le premier en date est ASTLEY-COOPER ; mais le seul qui semble avoir vu dans ses observations un syn-

drome important est BRODIE, qui avait remarqué la bilatéralité des lésions dans un grand nombre de cas. Après RECLUS, on étudia surtout l'anatomo-pathologie de la maladie polykystique du sein. Pour BRISAUD, collaborateur de RECLUS, il s'agissait d'un « épithélioma kystique intraacineux ». Mais, sur ce point, les avis sont encore partagés et nous y reviendrons plus loin quand nous étudierons la pathogénie de la maladie de RECLUS, dont l'étude est fondamentale pour notre modeste travail.

Il est utile auparavant de définir cliniquement cette affection. Les symptômes caractéristiques sont :

1° L'apparition multiple de kystes, que la seule inspection ne permet pas de révéler, mais que la palpation nous montre sous la forme, parfois d'une glande criblée de grains de plomb, parfois aussi de kystes pouvant être de volumes très variables, parfois même d'une nodosité prédominante, pouvant aller jusqu'au volume d'une noix et même d'une pomme.

2° La situation diffuse de ces kystes, souvent éloignés les uns des autres, dans tout le sein. Ils sont, de plus, d'une dureté ligneuse, qui élimine toute fluctuation.

3° *La bilatéralité des kystes* : Les deux mamelles sont atteintes le plus souvent ; mais il n'est pas rare non plus que l'on constate uniquement dans un sein un peu fibreux, une masse principale, mal limitée et paraissant isolée, l'autre sein paraissant à peine grenu.

4° On notera que ces kystes, plus ou moins impor-

tants, ne présentent ni adhérences ni capitonnage de la mamelle et, encore moins, de la rétraction du mamelon. Quant au sein lui-même, il est mobile sur les plans profonds. Il est sensible ou même légèrement douloureux au début de l'affection, pendant la formation des kystes et quelquefois sein et tumeur intra-mammaire deviennent *nettement douloureux et augmentent de volume pendant les périodes menstruelles*.

5° L'examen de l'aisselle montre l'absence de tout ganglion. La marche de l'affection est, en règle générale, lente. Sa durée a été, dans certains cas, d'une trentaine d'années ; parfois même on assiste à une rétrocession. La maladie est alors, suivant le mot de TILLAUX, dite « oscillante ».

On la rencontre à n'importe quel âge et dans les deux sexes, mais surtout chez la femme et principalement pendant les périodes qui entourent la puberté et plus souvent la *ménopause*.

Les signes fonctionnels, en dehors de la sensibilité exagérée des seins au niveau de la lésion, sont nuls ou presque.

L'anatomic pathologique, que nous décrivons d'après la thèse de Georges Jean MOTHENEOS, met en évidence trois sortes de lésions : *les kystes, la fibrose et la réaction fibromateuse*.

a) Les kystes sont simples, c'est-à-dire canaliculaires ou glandulaires. L'épithélium de recouvrement est le même que celui de la région qui a subi l'ectasie et autour se trouve une paroi conjonctive. L'in-

térieur est rempli de cellules vacuolaires, à un ou plusieurs noyaux pâles, qui sont criblées de graisses et d'éthers de la cholestérine. On nomme ces éléments cellulaires des *lipophages*.

Les kystes sont myo-épithéliaux ou « idrosadénoïdes ». L'épithélium de recouvrement qui les constitue est formé par des cellules cinq ou six fois plus volumineuses que les cellules glandulaires.

b) La fibrose est une hypertrophie du tissu conjonctif qui accompagne la maladie de RECLUS, comme presque toutes les tumeurs du sein. Elle est d'autant plus diffuse que les canaux sont disséminés et elle se caractérise par une augmentation des faisceaux conjonctifs plus importants et plus facilement colorables.

c) La réaction adénomateuse est due aux acini glandulaires. Ces acini restent parfois normaux, mais le plus souvent, ils présentent des associations de lésions plus ou moins actives qui déterminent des phénomènes d'atrophie ou d'hyperplasie.

Dans l'atrophie, des lobules glandulaires entiers sont écrasés par le tissu de fibrose et disparaissent complètement.

Dans l'hyperplasie, cette prolifération de l'épithélium glandulaire en relation avec le tissu conjonctif forme des adénomes papillaires tubuleux ou tubulopapillaires. Ces néo-formations épithéliales évoluent de façon incomplète et anormale, n'ayant pas de fonction lactogène.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE DE LA MALADIE DE RECLUS

Théories empiriques. — Théorie inflammatoire. — Sa critique. — Théorie endocrinienne :

1° Involution hormonale ;

2° Hypersécrétion lutéinique : Critique.

Dangers de la folliculinothérapie. Travaux de Lacassagne montrant ses dangers et donnant à la maladie de Reclus une origine par hypersécrétion folliculinique. Travaux de Lopter, d'Hauptstein et, en particulier, d'Holweg, sur la formation d'Antihormones avec les injections de folliculine à haute dose.

Maintes théories ont été émises sur l'étiologie de la maladie de RECLUS. Certains auteurs ont cru à une plus grande fréquence de cette affection chez les femmes non mariées, chez les religieuses. Ils ont été jusqu'à penser que le fait d'accoucher de nombreuses fois était une protection. D'autres ont pensé trouver une cause favorisante dans les irrégularités menstruelles, la dysménorrhée. La maladie de RECLUS existe pourtant chez des sujets dont les règles sont normales et chez l'homme, où une telle hypothèse est exclue.

Nous nous arrêterons un peu plus longuement sur la *théorie inflammatoire*. Elle eut son heure de vogue. DELBET et QUÉNU en particulier expliquèrent la pathogénie de cette affection par le seul processus *inflammatoire*. Ils la qualifièrent de « cirrhose épi-

théliale résultant d'une inflammation chronique » ; c'était cette inflammation qui se trouvait à l'origine de la perturbation épithéliale réagissant par la suite sur le tissu conjonctif.

Disons, tout de suite, que la nature infectieuse de la maladie de RECLUS, nous paraît impossible. En effet rien, ni au point de vue bactériologique, ni au point de vue évolutif, ne justifie une telle origine. LECÈNE et LENORMANT, après examen de pièces histologiques, n'ont remarqué aucune trace d'inflammation chronique ni de phénomène probant de diapédèse. Quant à considérer le contenu liquide des kystes comme du pus, il n'est pas douteux que c'est là aussi une erreur car, à l'analyse, il se révèle n'être que du colostrum dont la couleur verdâtre s'explique par la présence de cholestérine. Le microscope, d'ailleurs, montre l'absence totale de microbes pathogènes et de polynucléaires.

Nous mentionnerons, sans les critiquer, vu leur peu de valeur actuelle, les théories qui font de la maladie scléro-kystique du sein, soit un néoplasme, soit une malformation, due à des processus dysembryoplasiques, telle la maladie polykystique des reins, soit enfin une fibrose primaire.

Théorie Endocrinienne

Cette théorie rallie, à ce jour, la majorité des suffrages. Presque tous les auteurs admettent, à l'heure présente, l'influence considérable des sécrétions internes sur la glande mammaire et le rôle non moins

important que jouent les hormones à l'origine de la maladie de RECLUS.

Certains, parmi ceux-ci, lui donnent comme point de départ une involution hormonale, une régression sénile. On s'explique mal alors l'apparition de cette affection chez des femmes encore jeunes, à ménopause encore lointaine.

D'autres, et, en particulier, MM. LERICHE et GORMAGHTIGH, estiment que l'étiologie doit être, en effet, recherchée dans une dysfonction ovarienne et précisant encore plus ils font résulter la maladie polykystique du sein d'une *hypersécrétion du corps jaune*.

Sur quoi basent-ils une telle donnée ? Au premier abord, nous allons le voir, celle-ci, surtout à l'époque où elle fut émise, semblait indiscutable : la physiologie des hormones était alors à ses débuts. On venait à peine de découvrir le dualisme ovarien, et la folliculine semblait jouer un rôle contraire à celui de la lutéine. Or, ces auteurs, utilisant la folliculine avec succès dans la maladie de RECLUS, conclurent, en conséquence, à l'hyperfonctionnement des corps jaunes que la folliculinothérapie *neutralisait*. LERICHE, en 1933, présenta, en effet, quatre cas de maladie de RECLUS qu'il améliora par un traitement à la folliculine, prolongé durant trois ans. DAHL-IVERSEN, se conformant aux données du précédent auteur, cite, dans le « Lyon Chirurgical » de septembre-octobre 1935, cinq cas semblables qu'il améliora et même guérit au moyen de la même thérapeutique, employée aussi à haute dose et pendant de longs mois. Mais il est prudent dans ses conclusions et il hésite à expli-

quer les résultats heureux qu'il a obtenus, comme les auteurs précédents l'ont fait, par une action contraire de la folliculine, sur une hyperfonction lutéinique, *base*, d'après eux, de la maladie polykystique du sein. DAHL-IVERSEN reconnaît en effet que cette affection se trouve aussi chez l'homme et que par conséquent il est impossible de donner une telle traduction des faits vu qu'aujourd'hui encore on n'a jamais découvert trace de lutéine chez ce dernier.

Mais d'autre part, en dehors de cette objection, qui n'est pas sans valeur, des recherches et des découvertes, comme nous l'avons mentionné plus haut, ont été faites par la suite. Elles semblent donner une explication différente des résultats obtenus.

Tout d'abord on ne répétera jamais assez que la folliculinothérapie n'est pas sans danger. Au moment des travaux de LERICHE, on se trouvait encore à la période « *d'engouement* ». Comme toujours, en pareil cas, une réaction se fit jour et on tenta d'étudier et d'utiliser avec plus de méthode la folliculine. Il ne faut pas oublier que son maniement demande une surveillance que certains auteurs exigent aussi attentive que celle qui doit présider à l'administration de l'insuline par exemple. Car si la clinique ne donne pas d'observation de cancérisation par suite de la folliculinothérapie, il n'est pas douteux qu'il existe une similitude de formule chimique et d'action physiologique entre les hormones œstrogènes et certaines substances cancérigènes. D'ailleurs certaines tumeurs malignes peuvent provoquer un œstrus caractéristique chez un animal en expérience. A cet égard, les

travaux de certains auteurs et spécialement de M. LACASSAGNE doivent être retenus. Ce dernier obtient en effet chez la lapine, avec des injections de folliculine à haute dose, la formation d'adénomes du col utérin et une hyperplasie de tout l'endomètre. Le même auteur parvint, chez la souris mâle, soumise à des injections de folliculine, à une cancérisation de la prostate ou de la mamelle. Citons encore OVERHOLSER et ALLEN, qui, chez la macaque, réussirent à avoir un néoplasme du col utérin et combinant la folliculinisation aux traumatismes répétés. Rappelons enfin que chez les souris folliculinisées l'application cutanée de goudron accélère l'apparition et l'évolution du cancer.

Ces différentes notions, pour n'être pas en rapport étroit avec notre sujet, nous semblent toutefois devoir être mises en évidence.

C'est LACASSAGNE encore qui pratiqua chez des souris des deux sexes, à partir de la naissance des injections de folliculine. Il aboutit à la constatation suivante : « *La production de kystes avec sclérose conjonctives des canaux galactophores* ». Le contenu liquide de ces kystes, comme celui des kystes de la maladie de RECLUS, était un produit analogue au colostrum. Ce liquide irritait l'épithélium de revêtement, lequel pouvait ainsi dégénérer en cancer. Il broya ensuite le tissu d'une telle mamelle qui était sans aucun doute une glande scléro-kystique, dans du liquide de RINGER, et rechercha le *test d'Allen-Doisy* sur la muqueuse vaginale de souris castrées. L'expérience donna une réaction peu nette avec l'injection

de broyats de mamelle de souris dont il avait arrêté les injections de folliculine depuis quinze jours et resta négative avec celles de souris non folliculinisées depuis deux mois.

Il rechercha alors la folliculine dans le colostrum de la femme. Ces expériences furent couronnées de succès. Il réussit, chez des souris castrées, en injectant en trois fois la dose totale de 1 cc. 5 de colostrum, à obtenir un œstrus caractéristique. C'était prouver que le colostrum contenait une grosse quantité de folliculine et que le liquide des kystes de la maladie de RECLUS, étant composé de colostrum, renfermait lui-même de l'hormone œstrogène.

Ces travaux peuvent sembler en contradiction avec les résultats rapportés par MM. LERICHE et DAHL-IVERSEN ; mais il est difficile, après les admirables expériences citées ci-dessus, de nier le rôle de la folliculine dans l'étiologie de la maladie scléro-kystique du sein. Ce rôle n'est peut-être que d'irritation, mais à la manière d'un traumatisme celle-ci peut, en se prolongeant, amener une transformation maligne de cette tumeur au premier chef bénigne.

Mais comment expliquer, si la folliculine est sans aucun doute à l'origine de la maladie de RECLUS, le rôle thérapeutique, reconnu, de cette même hormone dans cette affection précisément ? Nous allons tenter une interprétation ; mais, pour cela, il nous faudra définir en quelques mots ce qu'est une « *anti-hormone* ». Celle-ci est de découverte récente et MM. LERICHE et DAHL-IVERSEN n'en parlent point, non plus d'ailleurs que d'autres auteurs, dont les ouvrages,

pourtant plus récents, ne nous apportent pas une conception de l'activité de la folliculine dans la maladie de RECLUS.

Nous avons déjà dit que les auteurs précédents avaient obtenu leurs résultats favorables avec de *hautes doses* d'hormone. Or, nous savons, à l'heure actuelle, qu'injectée de la sorte, *une hormone crée une antihormone, capable de neutraliser, « in vivo », l'action de l'hormone injectée.* A ce sujet, COLLIP et ANDERSON, en injectant des cobayes avec de la thyroostimuline, ont fait naître une substance antithyro-tropique qui neutralisa l'action physiologique de la thyroostimuline préhypophysaire. Le sujet se trouve ainsi mis en état de résistance, vis-à-vis de l'hormone injectée. Et cela n'est pas dû, comme le dit bien M. POULIOT dans *La Vie Médicale* du 26 mars 1936, à une « mithridatisation », mais à une « sécrétion » par l'animal d'une antihormone qui apparaît dans le sérum.

HAUPSTEIN a remarqué que la folliculine, administrée trop longtemps, non seulement devient inactive, mais va à l'encontre du but cherché. Elle ne favorise pas la maturation des ovules, mais aboutit à la formation de l'ovaire scléro-kystique qui est une involution de l'ovaire adulte, ayant une apparence infantile, sans corps jaunes ni follicules mûrs, mais avec des follicules jeunes ou moyens et des signes d'atrésie. Cette inhibition est, d'ailleurs, transitoire et cesse avec l'arrêt des injections, l'ovaire reprenant son développement et sa fonction.

LOPTER, sur le même plan, a constaté, chez la fe-

melle du rat, que la folliculinisation prolongée empêche l'hypertrophie compensatrice des réactions de l'ovaire adulte.

HOLVEG, plus précis, s'est aperçu qu'en injectant chaque jour à la femelle du rat 100 U. R. de folliculine, il produit un œstrus continu pendant huit jours seulement, mais que s'il sacrifie alors cet animal, il remarque à l'examen de l'ovaire qu'il est bourré de corps jaunes dont la très abondante sécrétion a inhibé l'œstrus.

Nous pensons que les notions précédemment exposées suffisent à démontrer que la folliculinothérapie n'est pas sans danger en général, mais encore plus dans le cas particulier que nous étudions. Comment ne pas craindre, en effet, une transformation maligne d'une affection par elle-même bénigne, alors que l'expérience et la pharmacodynamie semblent si défavorables à une telle thérapeutique?

Comment aussi expliquer la possibilité d'une action favorable de la folliculine sur une maladie qui, comme nous l'avons vu plus haut, est due à une hypersécrétion de cette même hormone, autrement que par les *antihormones* ? Aussi, nous croyons, ou, plutôt, nous sommes persuadé que celles-ci ont, dans cette thérapeutique, un rôle important et que les résultats heureux acquis par les auteurs qui employèrent la folliculine à haute dose dans un organisme déjà folliculinisé, leur sont redevables de ces succès.

CHAPITRE III

LE CORPS JAUNE DANS LA MALADIE DE RECLUS

Rôle physiologique de la folliculine et de la lutéine. — L'antagonisme humoral ovarien dans l'organisme. Cet antagonisme explique dans la maladie de Reclus, le rôle thérapeutique de la lutéine. Exemple d'efficacité de ce traitement basé sur l'antagonisme des deux hormones ovariennes. — Les Métrorrhagies. — Les extraits lutéiniques par voie gastrique sont-ils efficaces ? Leur activité thérapeutique ne peut être niée. A l'appui de cette activité nous rapportons douze observations de maladie de Reclus traitées par les opozones de corps jaune.

Des contradictions relevées au chapitre précédent, nous pensons pouvoir induire que si l'activité expérimentale d'une hormone est absolue, son activité thérapeutique est, elle, essentiellement variable, car étroitement dépendante de l'activité manifestée à son égard par l'organisme où elle est introduite. C'est, d'ailleurs, un cas particulier, d'une constatation d'ordre général, si fréquente, qu'elle acquiert peut-être la valeur d'une loi. En rappelant l'expérience d'HOLWEG qui, comme nous l'avons déjà dit, injecta chez la rate 100 U. R. de folliculine par jour et qui, au bout de huit jours, en observant les ovaires, remarqua qu'ils étaient bourrés de corps jaunes adultes et, par conséquent en sécrétion, nous mettons non seulement en évidence l'existence d'antihormones qui inhibent l'action de la folliculine injectée, mais, aussi, l'existence de l'*antagonisme* particulier qui sépare les deux principales sécrétions de l'ovaire, antagonisme qui se manifeste, du reste, sous d'autres formes encore, sur lesquelles il nous paraît utile d'insister.

I. - DÉFINITION

En premier lieu, et quoique la formule nous apparaisse simpliste, nous pouvons définir la folliculine comme l'hormone de la menstruation et la lutéine comme l'hormone de la grossesse. La folliculine a un rôle principal, « *la détermination du rut* » ; elle est donc essentiellement œstrogène ; en outre elle tient sous sa dépendance la majeure partie des caractères secondaires.

Quant au corps jaune, il a une action caractéristique sur l'endomètre utérin. Il transforme ce dernier, hyperplasié par l'action de la folliculine, en endomètre prégravidique, appelé encore endomètre en « dentelle ». Il faut noter en passant que *l'action de la lutéine n'est possible que si la muqueuse utérine a été auparavant soumise à l'action de la folliculine*. Il est prouvé, en effet, que l'on peut injecter par exemple des doses énormes de lutéine à une lapine castrée sans *déterminer la moindre modification endométriale, sauf si on a réalisé une imprégnation préalable folliculinique*.

La lutéine joue aussi un rôle dans la fixation de l'œuf fécondé, en permettant, par le mécanisme de la nidation, à l'embryon de s'implanter et de poursuivre son évolution. Elle a une action empêchante sur la contractilité du myomètre, rendant par sa présence la fibre utérine insensible, même à l'action contracturante de la rétro-hypophyse. Elle inhibe l'ovulation, en empêchant la ponte ovarique. Elle agit sur la mamelle en produisant une prolifération des ca-

naux galactophores alors que la folliculine a une action élective sur les acini.

Elle est plus étroitement *spécifique* que la folliculine. On ne l'a décelée jusqu'à nos jours que dans l'ovaire et peut-être dans le placenta humain pendant la grossesse. On ne l'a jamais, comme l'hormone œstrogène, retrouvée dans les urines, même dans celles de femme.

D'après ce qui précède, on voit que la folliculine est incapable de provoquer un développement endométrial semblable à celui auquel préside le corps jaune. L'hormone lutéinique, d'autre part, succède à la folliculine et ne peut que lui succéder. De plus elle n'exerce aucune action chez la femelle castrée non sensibilisée auparavant par la folliculine.

II. - L'ANTAGONISME HUMORAL OVARIEN

Le corps jaune est nécessaire à la nidation de l'embryon dans l'utérus et aux premières phases de son développement.

La folliculine, injectée à la lapine dans les jours qui précèdent cette nidation, fait échouer celle-ci ; elle peut même provoquer l'accouchement quand elle est administrée à des femelles gestantes. Il n'y a pas longtemps encore, il était même admis que l'avortement folliculinique nécessitait une quantité de folliculine d'autant plus grande que la grossesse était plus avancée. Depuis les travaux récents de MM. KEHL et COURRIER, sur la lapine, il est prouvé au contraire que les animaux en gestation sont d'autant plus sen-

sibles à l'hormone œstrogène que la grossesse est avancée.

D'autre part, la folliculine, introduite à dose moyenne, dans un organisme saturé de lutéine, est incapable de provoquer le rut. Le rôle inhibiteur de la lutéine est appelé « action antiœstrogène ». Histologiquement elle empêche la folliculine d'agir sur la muqueuse vaginale. Si la dose de cette dernière hormone est plus élevée, on peut obtenir néanmoins une réaction vaginale qui est en général peu intense. Si une surcharge de folliculine entrave dans l'utérus l'apparition des phénomènes lutéiniques, réciproquement une surcharge de lutéine gêne la maturation folliculaire. On a tiré de là une théorie qui expliquerait ainsi le mécanisme déclenchant de l'accouchement normal : « L'accouchement résulte d'une rupture de l'équilibre luténio-folliculaire ». Celle-ci est caractérisée par une diminution de la sécrétion lutéinique allant de pair avec une augmentation de la sécrétion folliculaire, cette dernière ayant une influence contractile sur l'utérus.

Si, maintenant, nous considérons, selon les travaux de M. LACASSAGNE, l'origine de la maladie de RECLUS comme une hypersécrétion folliculinique, nous pouvons déduire que le terrain où se développe cette affection est caractérisé par une *sensibilisation* à cette hormone et que par conséquent il n'y a pas lieu de retenir dans ce cas l'*inefficacité de la lutéine* (même à haute dose) sans admettre qu'auparavant l'organisme n'ait subi une sensibilisation à la folliculine par « *voie externe* ». Nous avons d'ailleurs vu

que dans les cas d'inefficacité de la lutéine, les expériences étaient faites sur des animaux castrés préalablement. Or, dans la maladie de RECLUS, la sensibilisation est spontanée, interne, par la folliculine sécrétée par l'organisme morbide lui-même.

Aussi le corps jaune agit sûrement ici, d'après l'idée mise plus haut en lumière de l'*antagonisme* des deux hormones ovariennes. Nous n'ignorons pas que si la folliculine peut, dans certains cas, neutraliser l'action de la lutéine, celle-ci aussi peut faire échec à la folliculine. Pour bien préciser ce rôle antagoniste, prenons entre autres celui que la lutéine joue dans les métrorrhagies essentielles. Les causes de ces métrorrhagies, n'ont été bien analysées que depuis peu. On sait aujourd'hui qu'elles consistent en une hypersécrétion de folliculine, associée à une insuffisance lutéinique. Les caractères histologiques de la lésion dont témoignent ces métrorrhagies, ont inspiré à RIVOIRE la dénomination suivante : « Endométrite glandulaire hyperplastique cystique ». L'emploi d'injections de lutéine a arrêté immédiatement ces hémorragies. Les travaux de M. LACASSAGNE nous permettent de croire que la maladie de RECLUS est due aussi à une hypersécrétion de la folliculine, l'analogie étiologique des deux affections nous permet de déduire qu'un traitement semblable est susceptible de produire les mêmes effets, c'est-à-dire une amélioration, par arrêt de la sécrétion de la folliculine dans l'organisme.

On a reproché au corps jaune utilisé par MM. BÉRAND et A. LUMIÈRE de ne pas être pur et on a mis

sur le compte de la folliculine les résultats obtenus par ces auteurs. Nous reconnaissons que le corps jaune employé n'est pas d'une pureté absolue ; mais nous pouvons aussi affirmer qu'il ne contient que des doses *infinitésimales* d'hormone œstrogène, et il est donné par voie gastrique, alors que les auteurs qui se servirent de la folliculine, n'arrivèrent au but cherché qu'en employant de *hautes doses et la voie sous-cutanée*.

Les extraits totaux de corps jaune, employés par MM. BÉRARD et LUMIÈRE dans leurs observations et dans celles que nous transcrivons à l'appui de cette thérapeutique, sont obtenus de la façon suivante : on extrait par dissection les corps jaunes adultes dans l'ovaire d'une vache fraîchement sacrifiée, on les broie, on ajoute, par petites portions et en refroidissant la masse, un poids égal de phosphate de soude anhydre. Ce sel s'hydrate aux dépens des sucres tissulaires qu'il absorbe complètement en donnant instantanément un sel sec dont l'eau de cristallisation est constituée par la solution des produits glandulaires. Les substances endocriniennes ne subissent ainsi aucun chauffage et sont intégralement extraites sans aucune altération.

Une autre critique a été émise contre le corps jaune utilisé de la sorte. C'est son mode d'emploi par voie digestive. Il a été dit que cette hormone était très fragile et ne résistait pas même aux acides dilués, et par conséquent aux sucres digestifs.

A cette critique nous opposerons les résultats obtenus chez nos malades traités de cette façon et, aussi,

mais simplement pour mémoire, les résultats heureux acquis dans certaines dysménorrhées et même certaines hypertensions de la ménopause qui bénéficièrent d'une telle thérapeutique.

Répétons encore, au sujet de la folliculine, le rôle primordial que semblent jouer les antihormones dans cette hormonothérapie. L'expérience de HOLWEG chez la lapine est significative et nous permet de comprendre que les injections répétées de folliculine à haute dose sont à la base de la naissance d'antihormones folliculaires neutralisantes envers l'hormone œstrogène, mais stimulante envers la sécrétion des corps jaunes du même organisme. Nous avons ainsi une explication possible des rôles thérapeutiques joués par la folliculine et par le corps jaune dans la maladie de RECLUS.

Nous produirons, maintenant, quelques observations de malades traités par les préparations de corps jaunes décrites plus haut.

Nous commencerons cet exposé en reprenant les observations rapportées par M. le Professeur LÉON BÉRARD, en collaboration avec M. Auguste LUMIÈRE, à la *Société de Chirurgie de Lyon*, en juillet 1934. Certains de ces malades, que nous avons pu rejoindre, nous ont confirmé le maintien, aujourd'hui encore, de leur guérison.

OBSERVATION I

Mme Per..., Marie, 51 ans, infirmière. Père et mère morts à 73 et 85 ans, rhumatisants. Deux frères et une sœur en bonne santé.

Réglée à 13 ans irrégulièrement ; flux menstruel peu abondant, s'accompagnant de phénomènes douloureux.

Fausse couche à 5 mois.

Pleurésie sèche en 1916, dont la malade a souffert pendant de longs mois. Laryngite en 1917. Expectoration non bacillifère ; guérie en 1919 et n'a pas cessé son travail depuis cette date, sauf à l'occasion d'une pelvi-péritonite survenue en 1923 et ayant nécessité une castration totale en 1928.

Aussitôt après l'intervention, troubles de la ménopause et apparition de tumeurs dans les deux seins.

Rien à signaler à l'examen clinique, en dehors d'une fibrose des deux sommets et de la présence parfois, de traces d'albumine dans les urines.

Fin octobre 1928, la malade étant infirmière au Bon-Aabri, nous constatons la présence, dans les deux seins, de masses multiples, indurées, arrondies, à contours bien définis, mobiles, sans adhérences à la peau et indolores, dont les plus volumineuses atteignent les dimensions d'une noix. Pas de ganglions axillaires.

La malade est présentée à la visite du Centre anticancéreux où l'amputation des deux seins est envisagée ; mais, auparavant, on décide d'essayer le traitement par l'opothérapie au moyen des extraits de corps jaunes.

Sous l'influence de cette médication, les noyaux tumoraux diminuent rapidement de volume et la malade revient de nouveau à la visite du Centre deux mois plus tard, complètement guérie. Les seins sont souples, sans que l'on puisse déceler la moindre trace d'induration. L'état général, qui avait un peu fléchi avant le traitement, s'améliore en même temps et redevient tout à fait satisfaisant, tandis que le poids de la malade passe de 43 kgs. à 53 kgs.

Cette guérison s'est maintenue depuis cinq ans.

Vous pouvez constater que, chez cette malade, on ne trouve plus, dans le sein gauche, aucun empâtement douloureux, aucun nodule suspect, et que le sein droit présente simplement dans sa portion médiane une zone un peu plus constante, indolore, qui subit des alternatives d'accroissement et de réduction.

Et pourtant, lors de notre premier examen au Centre anticancéreux, l'aspect clinique de ces deux seins, farcis de masses, les unes rénitentes, les autres plus solides, était tellement impressionnant, que nous avons envisagé chez cette femme de plus de 45 ans l'amputation de l'un et l'autre seins.

**

Le deuxième malade était un homme chez qui, par conséquent, on pouvait instituer une thérapeutique par des produits de sécrétions internes, sans se préoccuper de la possibilité de sécrétion ovarique spontanée.

OBSERVATION II

M. Laf..., 32 ans, père mort à 42 ans d'affection pulmonaire chronique. Mère morte à 42 ans de bronchite chronique. Un frère aîné en bonne santé.

Autant qu'il s'en souvienne, n'aurait jamais été malade jusqu'en 1917, où il aurait commencé à souffrir d'emphysème.

La dyspnée, surtout à l'effort, s'accroît les années suivantes et il présente des quintes de toux fréquentes et violentes, suivies d'accès prolongés de suffocation.

Vient à la consultation le 20 janvier 1933 (Dispensaire des Laboratoires Lumière), où l'on constate des signes de bronchite diffuse généralisée avec sibilances, rhonchus, expiration très soufflante et très prolongée. Expectoration muco-purulente non bacillifère ; pas de fièvre. L'examen somatique est par ailleurs négatif. Tension artérielle : 14 1/2-10.

Pas de sucre, ni d'albumine, ni de pigments biliaires.

La radiographie montre des sommets extrêmement opaques avec gros ganglion hilaire à droite.

Après avoir été soumis avec succès au traitement désensibilisateur par dermo-vaccination et aux injections intraveineuses d'hyposulfite de magnésium stabilisatrices de l'état humoral, le malade revient à la consultation le 23 juillet

parce qu'il a constaté *depuis quelques semaines la formation, dans le sein droit, de plusieurs tumeurs*, dont la plus importante a le volume d'une noix ; elles gênent le malade en l'empêchant de se coucher sur le côté droit et elles sont un peu douloureuses à la palpation. Mobiles, de forme arrondie, avec des contours bien définis, elles ne sont pas adhérentes à la peau.

On administre d'abord au malade une préparation orchitique qui n'amène aucune amélioration jusqu'au 23 août. A cette date, on prescrit les extraits de corps jaune et on assiste à une régression très rapide des noyaux mammaires. Le traitement est continué jusqu'au 20 octobre, date à laquelle on constate la disparition complète des tumeurs.

Le malade avait été examiné au Centre anticancéreux au moment où les noyaux tumoraux commençaient à régresser, puis à la fin du traitement, alors que la guérison a été contrôlée. Elle s'est maintenue depuis.

Voici encore quelques autres faits :

OBSERVATION III

Mme Diet..., 42 ans. Rien de particulier dans les antécédents héréditaires. Aucune des maladies de l'enfance, au dire de la malade. Réglée à 12 ans, normalement, avec, cependant, un peu de douleurs.

La malade prétend avoir eu une congestion cérébrale à 23 ans, qui s'est traduite par une perte de connaissance pendant 12 heures et des vomissements incessants pendant deux jours.

Application de sangsues au niveau des mastoïdes et guérison rapide.

Mariée à 24 ans, a eu deux enfants, bien portants, âgés actuellement de 12 et 15 ans ; pas de fausses couches.

Actuellement, à 42 ans, ses règles sont encore normales et elle ne présente pas de troubles de la ménopause.

Son état général est satisfaisant ; elle se plaint seulement

de refroidissement des extrémités, avec acrocyanose et érythème pendant l'hiver.

A l'examen somatique, on ne constate qu'une légère fibrose des deux sommets avec expiration soufflante et prolongée sans adventices. La pointe du cœur bat dans le V^e espace, deuxième bruit au foyer mitral un peu claquant. Tension artérielle : 10/6. Foie et rate non palpables. Rien à signaler du côté de l'appareil digestif ni du système nerveux. Pas de sucre ni d'albumine.

Il y a dix ans, la malade remarque la présence, dans le *quadrant antéro-inférieur du sein gauche, d'une tumeur du volume d'un haricot*. Cette tumeur disparaît spontanément l'année suivante, en même temps que la présence d'autres petites masses arrondies, roulant sous les doigts, siégeant en d'autres régions du sein et dans l'aisselle, est constatée par la malade.

Ces formations subsistent au cours des années suivantes sans grand changement.

Au début de 1933, la malade accuse des douleurs au niveau des deux seins.

Son médecin l'engage à se rendre au Centre anticancéreux de Lyon où elle se présente le 23 septembre 1933.

On constate alors dans la région inféro-interne du sein gauche, une tumeur indurée, de la dimension d'un gros haricot, mobile, non adhérente à la peau, non douloureuse à la pression. Pas de ganglion axillaire. Dans le sein droit, on trouve une tumeur symétriquement située, mais plus volumineuse, de la grosseur d'un œuf de pigeon ainsi qu'un ganglion au-dessous du bord inférieur du grand pectoral, en avant de la ligne axillaire, ganglion également mobile et indolore à la palpation.

On prescrit les Opozones de corps jaune à la dose de quatre par jour.

Le 16 octobre 1933, la malade revient à la consultation. Les nodules sont réduits de moitié environ ; elle n'éprouve plus aucune douleur. La malade ne s'est pas représentée depuis cette date.

OBSERVATION IV

Mme Port..., Antoinette, 50 ans. Père mort à 70 ans de cancer vésical soigné au Centre anticancéreux. Mère : 78 ans en bonne santé. Une sœur morte à 6 ans de broncho-pneumonie ; une autre sœur : 56 ans, a eu une pleurésie. Ne se souvient pas d'avoir été malade, mais aurait eu une broncho-pneumonie à 6 ans. Réglée à 15 ans. A accouché à 31 ans, d'une fille morte de méningite à l'âge de 3 ans. Règles irrégulières depuis deux ans.

Etat général assez satisfaisant : cependant, la malade se plaint, depuis quelques mois, de vagues douleurs rhumatoïdes, d'asthénie et de malaises indéfinissables.

Les réactions sériques sont négatives, l'examen hématologique ne révèle aucune anomalie ; l'urine est normale, sans sucre, ni albumine, ni pigments. pH : 6,6. Coefficient de Maillard : 4,1. L'examen somatique est entièrement négatif.

Le 22 mai 1933, la malade éprouve une douleur dans le sein droit qui s'irradie vers l'épaule et elle s'aperçoit que la glande est augmentée de volume, indurée, sensible à la pression ; sensation de chaleur avec rougeur des téguments. Le lendemain, la température atteint 38°. Le médecin consulté prescrit une pommade calmante. Les phénomènes inflammatoires cèdent rapidement ; la fièvre ne dure qu'une journée ; la rougeur disparaît et la masse devient indolente.

Le 7 juin, une tumeur dure persiste au même niveau et le médecin traitant conseille l'ablation du sein. La malade refusant l'intervention, après deux semaines de réflexion, vient à la consultation.

Il s'agit ici d'une mastite subaiguë, plutôt que d'une maladie fibro-kystique. L'accident s'est produit au début de la ménopause (la malade n'avait plus vu ses époques depuis 4 mois). La masse tumorale demeurant sans changement appréciable depuis plus d'un mois, on décide de recourir au traitement opothérapique par les extraits de corps jaune.

A partir de ce moment, la tumeur, qui était primitivement du volume d'une mandarine, régresse rapidement.

Deux mois plus tard, elle n'a plus que le volume d'une bille et actuellement, elle n'est plus perceptible.

En même temps, l'état général est redevenu excellent. Les règles ont reparu et tous les troubles antérieurs ont cessé.

OBSERVATION V

Mme R..., Marie-Rose, 41 ans. Père mort à 71 ans, d'urémie. Mère : 69 ans. Ne se souvient pas d'avoir été malade. Réglée à 11 ans. Mariée : une fille de 13 ans.

Les périodes menstruelles se sont rapprochées depuis deux ans.

L'examen clinique est négatif. On constate seulement un utérus fibromateux un peu augmenté de volume et fixe.

L'hématologie, la spirométrie, l'analyse des urines n'offrent rien de particulier.

Des noyaux tumoraux multiples sont apparus dans les deux seins depuis un an et demi, augmentant peu à peu de dimension. On constate trois tumeurs principales dans le sein droit et quatre dans le sein gauche, dont les plus volumineuses atteignent la grosseur d'une noisette.

Ces néoformations paraissent indépendantes les unes des autres ; elles sont de forme arrondie, à contours bien définis, de consistance dure, mobiles et indolores à la palpation. Pas de gêne fonctionnelle.

A la fin du mois d'août dernier, on conseille les extraits de corps jaune qui provoquent une fonte des tumeurs en quelques semaines. Il subsiste cependant encore, le 18 janvier 1934, de très petits nodules qui mettent à reprendre le traitement bien que ces nodules n'atteignent pas le dixième du volume des masses primitives.

OBSERVATION VI

Mme A..., Jeanne, 40 ans. Père mort à 40 ans (embolie ?). Mère : 70 ans : aortique.

Trois sœurs en bonne santé ; un frère mort accidentellement à 7 ans.

Coqueluche à 1 an. Régée à 13 ans. Mariée à 24 ans. Un enfant après trois ans de mariage. Pas de fausse couche ; aucune irrégularité menstruelle.

Se plaint de douleurs rhumatoïdes surtout au niveau des bras et dans la région lombaire.

Examen somatique sensiblement négatif ; on ne trouve à signaler qu'un souffle systolique anorganique à la pointe. Tension artérielle : 11-6. Constipation, gargouillement dans les deux fosses iliaques.

Varicosités au niveau des membres inférieurs.

Etat de névropathie marqué.

Les règles sont très peu abondantes et la malade présente depuis deux ans des bouffées de chaleur.

L'hématologie n'offre aucune autre particularité qu'une légère éosinophilie à 4 %, avec une formule d'Arneth déviée à gauche ; sérologie négative. Rien à signaler dans l'urine.

Localement, on trouve, dans les deux seins, un semis de petits nodules mobiles, de volume variable, depuis la grosseur d'une tête d'épingle jusqu'à la dimension d'un petit pois.

Ganglion axillaire droit, du volume d'un haricot.

La malade revient à la consultation deux mois après ; son poids a augmenté de 2 kilos ; les douleurs ont cessé, et les nodules, ainsi que le ganglion, ont subi une régression qui les réduit approximativement à la moitié de leur volume primitif.

Cette malade était en traitement, au moment de cette communication à la Société de Chirurgie. L'état de son affection semblait s'améliorer mais la guérison n'avait pas encore été obtenue. L'examen de son observation nous montre que deux mois après le ganglion axillaire avait disparu et que l'on ne retrouvait plus des grains de plomb qu'autour du mamelon.

A ces six observations nous en ajouterons six plus récentes qui semblent être une confirmation de plus à l'appui de cette thérapeutique :

OBSERVATION VII

M. Clapp..., Victor. Père mort à 78 ans, probablement d'ictus. Mère morte à 64 ans d'un néoplasme utérin. Deux frères en bonne santé. Dans ses antécédents personnels on note une forte bronchite à 47 ans, une sciatique et une crise de rhumatisme articulaire aiguë. Il vient consulter le 26 juillet 1934 à la Clinique Lumière pour une grosseur du sein droit. Cette affection remonte au 15 mars 1934. Il aurait eu alors un furoncle à la partie inféro-interne du mamelon, qui ne dura que quatre jours. Il le traita par des cataplasmes de farine de lin et l'application d'un topique Bertrand. Le volume du sein ne fit qu'augmenter. A l'heure actuelle, la tumeur aurait tendance à rétrocéder. En juin, il aurait subi sans succès un traitement à l'octozone. L'examen clinique est négatif, les examens de laboratoire de même, sauf la sérologie qui montre un Wassermann et un Kahn légèrement positifs.

A la palpation du sein droit, on constate une glande mammaire un peu étalée, avec quelques noyaux durs, mobiles, sans adhérences à la peau ni aux plans profonds. On ne sent rien au sein gauche. Il est mis sur le champ au traitement par les extraits de corps jaune.

Le 20 août 1934 : le malade revient nous voir ; il se sent mieux et à la palpation on remarque une grande amélioration, malgré la persistance de masses intra-mammaires. On ordonne au malade de pousser son traitement jusqu'à six dragées d'opozone corps jaune par jour.

Le 6 septembre on revoit le malade, l'amélioration continue. Il est vu alors par M. BÉRARD, qui confirme le diagnostic de mastite chronique du sein droit et conseille la continuation du traitement lutéinique.

Le 4 octobre, le malade se présente à nouveau parce que, depuis trois semaines, s'est déclarée une nouvelle poussée avec douleurs et inflammation superficielle.

On continue, malgré tout, le corps jaune et le 6 décembre on revoit le malade pour la dernière fois. Il nous dit ne plus rien ressentir depuis deux mois. L'examen local ne met plus en évidence qu'une légère induration en croissant sous l'aréole. Il devra continuer à prendre du corps jaune durant quelque temps.

OBSERVATION VIII

Mme Guilh..., Delphine, couturière. Père mort à 44 ans de pneumonie. Mère morte à 54 ans d'ictus. Un frère plus jeune bien portant. Réglée à 12 ans normalement. Deux enfants vivants, un mort à 2 mois et deux fausses couches. Comme passé pathologique on ne note qu'une coqueluche à 2 ans. Elle vient à la consultation le 10 avril 1935 pour une tumeur du sein droit. L'affection remonte au mois de mars 1934, à la suite d'un traumatisme relativement violent sur ce sein. Deux mois après, elle perçoit une grosseur suspecte à ce niveau, du volume d'un petit pois. Insensiblement cette tumeur grossit sans aucun phénomène douloureux. L'examen clinique est négatif ainsi que les examens de laboratoire. A l'examen local, on constate une masse du volume d'une grosse amande dans le quadrant supéro-externe du sein droit. Cette masse est à contours bien définis mais bosselés ; elle est mobile, dure, non adhérente aux plans profonds. Aucun ganglion axillaire n'est perçu. On institue un traitement par les extraits de corps jaune. La régression est lente. On associe alors au corps jaune une série d'injections de carbone intraveineux (au total 40 injections, une par jour). Les résultats ne se font pas attendre et au bout de cette thérapeutique mixte : corps jaune et granulothérapie, on constate que la régression est tellement accentuée que la masse intramammaire a presque complètement disparu.

Cette observation nous paraît devoir appeler un commentaire. C'est la moins typique que nous possédions. Aussi nous ne la retenons qu'avec réserve et d'autant plus que nous ne savons dans quelle mesure la granulothérapie a ajouté son action à celle du corps jaune.

OBSERVATION IX

M. Picol..., Giovani, 60 ans, cordonnier. Père mort à 33 ans, de causes inconnues. Mère morte à 73 ans, asthmatique. Deux sœurs en bonne santé, trois frères morts en bas-âge. Trois filles et un fils en bonne santé, deux enfants morts en bas-âge. Dans ses antécédents personnels on note deux blennorrhagies à 10 ans d'intervalle, la seconde ayant été négligée est passée à l'état chronique. On note de plus une néphrite aiguë à 40 ans et un phlegmon du bras droit à 55 ans. Il vient le 26 août 1934 à la consultation de la Clinique Lumière pour une induration douloureuse du sein gauche. L'affection remonte à huit ou neuf mois. Le malade était alors hospitalisé dans le service du Professeur BÉRARD, pour une fracture de l'extrémité supérieure du fémur droit, traitée par greffe tibiale. A la fin de l'hospitalisation, le malade a vu son sein gauche augmenter de volume et devenir douloureux à la palpation. Il attribue son affection à la position qu'il avait été obligé de garder pendant deux mois. Pas de température, quelques céphalées. Bon appétit, digère bien, selles normales. Ne tousse pas, ne crache pas. Par ailleurs, l'examen somatique et les épreuves de laboratoire ne révèlent aucune anomalie. La palpation du sein gauche montre une masse du volume d'une noix dans le quadrant supéro-interne, douloureuse seulement au toucher et n'adhérant ni à la peau ni aux plans profonds. Pas de ganglions axillaires. Le sein droit est normal.

Au bout de deux mois de traitement par les opozones de corps jaune, le malade ne ressent plus rien dans son sein et la palpation est elle-même négative. Etant revenu nous voir ces derniers temps pour une légère hypertension, il

nous a confirmé qu'il n'avait plus rien ressenti depuis cette époque.

OBSERVATION X

M. Bl..., Louis, âgé de 23 ans, vient le 25 novembre 1937 à la consultation du Centre anticancéreux pour une petite masse indolore dans le sein droit, qui grossit lentement. Pas de traumatisme à ce niveau. Dans ses antécédents, on note une blennorrhagie il y a un an.

A l'examen du sein droit, on sent une petite tuméfaction mobile glissant sous la peau et sur les plans profonds. Toute la glande est hypertrophiée. La peau est normale, la tumeur indolore à la palpation. Pas de ganglions axillaires ; rien dans le sein gauche. On lui institue un traitement au propionate de testostérone. Huit injections de cette hormone lui sont faites sans amener de modification. Devant cet échec, M. le Professeur BÉRARD ordonne un traitement par les extraits lutéiniques. Nous convoquons le malade à la Clinique Lumière. Nous constatons ces lésions. Nous ne revoyons plus le malade qui a quitté Lyon, mais il nous écrit le 10 janvier 1938 pour nous dire qu'il a suspendu son traitement provisoirement et qu'il en est satisfait puisque, depuis qu'il le suit, il sent que la masse intramammaire a diminué de volume et qu'elle semble plus souple.

Le malade revient nous voir ces jours-ci et l'examen nous permet de constater en effet que le sein droit est presque normal, la masse intra-mammaire étant à peine perceptible.

OBSERVATION XI

Un autre cas aussi récent et où la négligence semble être à la base des résultats insuffisants à ce jour est le suivant :

Mlle Mol..., Claudine, 37 ans, gouvernante. Père : 76 ans, en bonne santé. Mère : 64 ans, rhumatisante. Un frère et deux sœurs en bonne santé. Dans les antécédents personnels, on note une bronchite capillaire à 2 ans, une rougeole, une scarlatine. Elle vient le 13 août 1937 pour une grosseur

du sein droit au Centre anticancéreux. L'examen des différents appareils ainsi que les examens de laboratoire sont négatifs.

L'affection actuelle a débuté il y a environ deux ans par une petite grosseur du sein droit qui disparaît facilement. Depuis, alternatives de congestion et de résorption en accord avec les périodes menstruelles.

Le 23 décembre 1937, nous la convoquons à la Clinique Lumière pour avoir quelques précisions sur son état. Elle nous apprend qu'il lui a été ordonné au Centre anticancéreux un traitement lutéinique et de la compression du sein. Une amélioration nette se produit ; mais la malade, pour des raisons matérielles, se vit dans l'obligation d'interrompre son traitement. Aussi, à l'examen local que nous pratiquons alors, nous nous apercevons : 1° que le sein droit est grenu sans masse d'un volume appréciable (ce sein étant certainement sous l'influence de la thérapeutique lutéinique pratiquée antérieurement) ; 2° que le sein gauche présente, dans le secteur supéro-externe, une petite tumeur du volume d'une noisette, mobile sur tous les plans. Nous continuons le traitement par les opozones de corps jaune.

La malade revient le 6 janvier 1938. Dès lors, on s'aperçoit, quoique le traitement soit encore à ses débuts, que le sein droit est redevenu normal : on n'éprouve plus à la palpation la sensation d'une glande criblée de grains de plomb. Quant à la masse située dans le sein gauche, elle a diminué de volume et sa consistance est plus élastique. Le traitement est continué.

A noter que chez cette malade les règles sont régulières, légèrement douloureuses au début, d'abondance plutôt forte.

OBSERVATION XII

Mme Fav..., Jeanne, 52 ans, femme de service. Père mort à 39 ans de fièvre typhoïde. Mère morte à 57 ans de hernie étranglée. Une sœur en bonne santé. Une fille de 14 ans bien portante. Rien à signaler dans ses antécédents personnels.

Elle consulte le 14 juin 1937 à la Clinique Lumière pour une tumeur du sein droit. Cette affection est apparue trois semaines auparavant. L'examen clinique et le laboratoire sont négatifs. T. A. 13,5/7. Les règles sont régulières, légèrement douloureuses, abondantes.

A l'examen local, on note une tumeur du volume d'une grosse noix dans le quadrant supéro-externe du sien droit. Cette masse est mobile, non adhérente aux plans profonds. Ni rétraction du mamelon ni ganglion axillaire. Le sein gauche est grenu sans plus. On lui ordonne des opozones de corps jaune à la dose de sept dragées par jour.

Le 28 juin, on constate déjà une diminution importante de la masse du sein droit. M. le Professeur BÉRARD voit à cette époque la malade et fait continuer le traitement.

Le 29 août on remarque une diminution progressive de la masse kystique du sein droit.

Le 6 septembre, la tumeur a presque disparu. Le 20 septembre, la palpation ne révèle plus rien. La malade a été revue ces derniers temps et la guérison s'est maintenue.

CHAPITRE IV

Du DIAGNOSTIC et de l'ÉVOLUTION de la MALADIE de RECLUS

Difficulté de diagnostic différentiel avec le néoplasme au début.

Au sujet de la dégénérescence cancéreuse de la maladie polykystique du sein : résultats pessimistes des coupes anatomo-pathologiques. Statistiques cliniques : travaux de Bloogood. Nous concluons que la maladie de Reclus peut dégénérer en cancer, mais que cette évolution est rare.

Nous avons précédemment décrit la maladie de RECLUS, nous avons aussi expliqué les rôles possibles de la folliculine et de la lutéine, d'après son étiologie ; mais nous n'avons encore rien dit ni du pronostic ni du diagnostic différentiel.

Le pronostic, il faut le dire, n'est pas envisagé d'une façon uniforme par tous, c'est pourquoi l'étude des critères auxquels on se réfère pour l'établir nous apparaît particulièrement importante.

Quant au diagnostic différentiel, il est parfois ardu et nous laisse hésitant.

Il est facile de déclarer que l'on a affaire à une maladie de RECLUS typique, en présence de lésions diffuses, bilatérales, ou bien d'un noyau unique, élastique, irrégulier, avec une glande grenue bourrée de petites nodosités et quand, de plus, la glande opposée est, elle-même, atteinte de poussées congestives et de douleurs au moment des règles.

Le néoplasme au début, n'est pas moins caractéristique quand il s'agit d'une petite tumeur de la mamelle, même sans gros prolongements dans la glande, indolore au moment des règles, avec, dans l'aisselle correspondante, un petit ganglion dur et indolore.

Mais la solution est malheureusement maintes fois plus compliquée : il arrive que la bilatéralité des lésions peut manquer, qu'un ganglion axillaire, surtout chez une femme un peu grosse, passe inaperçu et, enfin, qu'il y ait coexistence dans un sein polykystique d'une tumeur maligne surajoutée ou simplement se développant sur la première affection.

En un mot, chaque fois qu'en cas de néoplasme, on aura une tumeur isolée sans signes à distance, c'est-à-dire sans adhérences ni ganglions axillaires, ou qu'en cas de maladie de RECLUS on aura une masse également isolée sans atteinte diffuse, *le diagnostic sera hésitant.*

| *
* *

Le chapitre des suites possibles de la maladie kystique du sein a été, lui aussi, prétexte à de nombreux travaux.

Certains auteurs ont remarqué que le sarcome se développait rarement sur la maladie sclérokystique et que le carcinome était la dégénérescence maligne la plus fréquente.

Les nombreuses statistiques faites à ce sujet confirment ce point de vue, mais elles diffèrent parfois dans de grandes proportions quant à la fréquence de l'apparition.

La raison en est bien simple : elle consiste dans le fait que les auteurs n'usèrent pas des mêmes procédés pour atteindre le même but. L'évolution clinique ne confirme pas les résultats des coupes anatomo-pathologiques. Ces dernières, en effet, ont souvent des images troublantes, pouvant faire croire à un cancer en puissance. Et il n'est pas moins sûr que dans nombre de carcinomes cliniquement observés, on a retrouvé au microscope dans la partie restante de la glande les éléments anatomiques de la maladie kystique.

MM. CHEATLE et CUTLER en font une « hyperplasie épithéliale desquamative », évoluant vers l'apparition de végétations intracanaliculaires et desquamatives, dont la transformation maligne serait due à la dégénérescence carcinomateuse de ces végétations qui rompraient la membrane basale et envahiraient le tissu conjonctif.

Ce pronostic histologique est sombre et, vu la fréquence de ces éléments inquiétants dans les coupes, nous pourrions, comme ces auteurs, présumer d'une dégénérescence maligne non exceptionnelle.

Mais cette façon de voir n'est-elle pas trop absolue ?

Les observations de M. BLOOGOOD le prouvent. Il conclut même que cette dégénérescence est une pseudo-dégénérescence, car en réalité il y a simplement une coexistence des deux tumeurs.

Passons en revue succinctement ses travaux. Tout d'abord il pensa, considérant la seule clinique, que cette maladie était une affection bénigne, et il conseillait les traitements conservateurs. Mais, en 1904,

examinant les pièces histologiques, il en déduisit que 10 % de ces malades subissaient une dégénérescence maligne. En 1906, il arriva, par le même procédé, à reconnaître, dans 50 % de ses cas, la présence du cancer. Troublé par de telles constatations, il reprit la question sur un plan purement clinique. Il rapporta, en 1921, les résultats de 350 maladies scléro-kystiques, dont 128 traitées par une simple excision et tira la conclusion que cette affection n'était pas une lésion précancéreuse et que le cancer ne se développerait pas plus dans une glande qui en est atteinte que dans une glande saine. En 1929, dans le même ordre d'idées, il groupait 100 cas d'adénomes, de kystes non encapsulés et bénins, et faisait remarquer qu'ils avaient pu être traités médicalement, sans qu'il y ait eu de dégénérescence. Il publia aussi les résultats éloignés de 300 cas traités seulement par excision limitée et n'ayant donné qu'un pourcentage minime de dégénérescence, équivalent à la fréquence d'apparition du cancer sur les glandes saines.

Sans suivre jusqu'au bout M. BLOOGOOD et ses statistiques, en ne niant pas non plus la transformation maligne possible, nous ferons passer cette crainte au second plan. Mais au sujet du diagnostic, il ne sera jamais suffisamment répété que des difficultés, parfois très grandes, existent pour différencier dans les tumeurs du sein la bénignité de la malignité. Une indication utile est que la moyenne de l'âge dans le carcinome étant de 45 à 52 ans, il faut, en de telles occurrences, redoubler d'attention.

CHAPITRE V

LES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES PRÉCONISÉES DANS LA MALADIE DE RECLUS

1° Traitement de Reclus ;

2° Les méthodes conservatrices :

- a) méthodes d'intérêt historique ;
- b) la protéinothérapie dans les affections non cancéreuses de la glande mammaire.
- c) l'acétate de testostérone dans la maladie polykystique du sein ;
- d) les extraits de corps jaune et leur posologie.

3° Les méthodes opératoires :

- a) méthode de Beatson ;
- b) l'extirpation locale simple ;
- c) l'ablation du sein par la méthode esthétique qui découle de la crainte d'une dégénérescence cancéreuse possible. Inconvénients sociaux et chirurgicaux.

Nous pensons que l'ablation ne doit être tentée que, lorsque sous un contrôle sévère et continu, la lutéinothérapie aura échoué.

Nous avons presque tout dit au sujet du traitement par le corps jaune. Il ne nous reste plus qu'à en donner quelques précisions et à en formuler la posologie. Mais auparavant il serait intéressant de passer en revue les différentes thérapeutiques précédemment utilisées ou encore en usage.

Nous commencerons par le traitement que RECLUS lui-même préconisait. Jugeant la maladie de pronostic bénin, il faisait une simple ponction des kystes.

Les autres méthodes se divisent en conservatrices et opératoires.

MÉTHODES CONSERVATRICES

Citons pour mémoire :

L'iodure de potassium qui, de longue date on le sait, réduit les parties kystiques et diminue les douleurs ;

La radiothérapie des ovaires et des seins ;

La diathermie de l'hypophyse.

Etendons-nous plus longuement sur deux méthodes plus récentes.

La première est la protéinothérapie dans les affections non cancéreuses de la glande mammaire. M. RUBENS-DUVAL, qui en est l'auteur, a recueilli en particulier, dans le *Journal de Médecine de Lille* (septembre 1935), 24 observations d'affections bénignes du sein, dont 14 de maladies scléro-kystiques. C'est un traitement général, qui est basé sur les réactions de l'organisme, et dont l'efficacité est, par conséquent, dépendante des aptitudes de ce dernier à réagir. Il nous semble, après lecture des travaux de M. RUBENS-DUVAL, que les résultats les meilleurs ont été obtenus quand la protéinothérapie a été associée aux traitements locaux, chirurgicaux ou radiothérapiques.

Ne serait-il pas permis de conclure, alors, surtout quand il s'agit de maladie de RECLUS, que la méthode de M. RUBENS-DUVAL est inutile, puisque l'extirpation a été longtemps seule utilisé, sans risques plus grands de dégénérescence ?

Nous lui reconnaitrons, tout au plus, un rôle de

renforcement de méthodes associées, et même pour la maladie polykystique du sein, un rôle insignifiant, puisque celle-ci nous paraît être due à une dyscrasie hormonale.

Nous aurions tendance à envisager, avec plus de confiance, la seconde méthode. Elle s'appuie, en effet, sur une étiologie hormonale de la maladie. Elle utilise des extraits testiculaires.

MM. DESMARETS et Mme CAPITAIN, dans la *Presse Médicale* du 26 mai 1935, rapportent quelques observations de malades traitées par l'acétate de testostérone, hormone spécifiquement mâle, isolée des testicules de taureau. Ces auteurs reconnaissent que leurs résultats sont encore trop récents pour être absolument probants. Mais ils sont intéressants dans l'arrêt des poussées congestives des seins qui précèdent les règles ; ils le sont moins quand il s'agit de maladies polykystiques du sein.

Au cours de cet exposé, les auteurs rapportent, d'ailleurs, deux cas de traitement réalisés par le corps jaune administré par voie gastrique. Les résultats furent satisfaisants. Nous ne voulons retenir de ces deux observations qu'une confirmation des heureux résultats thérapeutiques qu'on peut attendre du corps jaune. Quant à l'interprétation qu'ils donnent des troubles menstruels en les attribuant à une insuffisance lutéinique, il nous apparaît qu'on en puisse discuter. Ce n'est pas que cette insuffisance ne soit pas réelle dans les cas qu'ils citent ni qu'elle ne doive pas être retenue pour responsable des troubles menstruels, mais il ne nous semble pas qu'il faille aller au

delà de ces simples conclusions pour attribuer l'affection mammaire à l'insuffisance lutéinique.

Nos observations, en effet, ne nous permettent pas d'attribuer la maladie kystique à une insuffisance des corps jaunes, car parmi les sujets auxquels elles se rapportent il en est plusieurs dont les règles furent toujours normales et nous avons observé des maladies kystiques du sein chez l'homme où une telle hypothèse ne peut être soulevée.

Si entre les mains de M. DESMARETS et Mme CAPITAIN l'administration de corps jaune a abouti parfois à des échecs, il est très possible que ceux-ci résultent d'une posologie trop faible ou d'un traitement insuffisamment poursuivi.

Quant au rôle que joue l'hormone testiculaire et les résultats qu'elle donne, il est probable qu'ils sont dus, comme pour le corps jaune, à l'antagonisme qui existe entre l'hormone testiculaire et l'hormone folliculinique.

La folliculine, en effet, détruit les caractères secondaires du mâle et le féminise quand elle lui est injectée. Elle altère sa fonction exocrine et endocrine testiculaire. Elle fait dégénérer en atrophiant le testicule adulte, l'épithélium et supprime la spermatogénèse, comme chez la femme elle attaque le corps jaune en activité et arrête sa sécrétion. Nous savons que l'hormone testiculaire a une action exactement contraire sur la folliculine et la femelle.

Or, chez la femme, il n'existe pas d'*anæstrus*, c'est-à-dire de phase de repos sexuel, mais un cycle où

successivement la folliculine et la lutéine prédominent. On peut donc bien imaginer, sans risque de contradiction, que la neutralisation par l'hormone testiculaire de l'hypersécrétion folliculinique engendrera certainement une sécrétion lutéinique et que là aussi ce serait cette dernière qui jouerait un rôle thérapeutique.

Donc, le corps jaune et sa sécrétion semblent être parmi les méthodes conservatrices, la méthode de choix pour le traitement de la maladie de RECLUS. Nous croyons avoir montré que, de toute façon, la folliculine et l'hormone testiculaire provoquent indirectement une sécrétion de ces corps jaunes.

La posologie qui a été utilisée dans les différentes observations, a été l'administration, par voie gastrique, tous les matins, au premier déjeuner, de quatre comprimés kératinisés, renfermant chacun une dose d'hormone lutéinique correspondant à 20 centigrammes de glande fraîche. Dans certains cas, à amélioration trop lente ou même rebelles, nous avons poussé, avec succès, jusqu'à six et même huit comprimés tous les jours, sans aucun trouble notable.

MÉTHODES OPÉRATOIRES

1° Notons sans insister la castration proposée par BEATSON.

2° L'extirpation locale dans les formes partielles ou correspondant à des zones particulièrement proéminentes et, le cas échéant, en connexion avec de profondes ignipunctures du sein.

3° L'ablation du sein, sans ou avec la conservation de la peau et du mamelon. Les partisans, en particulier DUPUY DE FRENELLE, de cette thérapeutique procèdent à l'ablation de ces tumeurs par crainte d'une transformation maligne possible. Ils s'appuient sur des examens histologiques répétés de ces tumeurs qui, même les plus bénignes, leur montrèrent des germes de cancer, consistant en épithélioma à petites cellules indifférenciées, en malformation microkystiques.

DUPUY DE FRENELLE rapporte même le cas d'une mastite chronique, banale dans les nombreuses coupes de la glande et dont les ganglions contenaient des métastases cancéreuses. Mais, nous l'avons déjà vu, la clinique est loin de confirmer un pronostic aussi sombre. Les conclusions de BLOOGOOD, citées précédemment, semblent même complètement les détruire. Nous n'irons pas jusque-là, mais nous estimons que ces interventions précipitées sont un peu trop sévères. Elles présentent des difficultés sociales et chirurgicales. La majorité des cas, en effet, se montrent chez des femmes encore jeunes, et qu'une telle opération peut rebuter. A cela il est bon d'ajouter, si minime soit-il, le risque d'accident chirurgical.

Nous savons que DUPUY DE FRENELLE préconise, justement, pour rendre plus acceptable l'intervention, des incisions et des méthodes esthétiques. Mais la meilleure réponse à cette suggestion est celle de BURTY, qui ne veut tenir compte ni de l'esthétique ni de l'anodin d'une intervention si peu sanglante soit-elle : « Il est aussi difficile d'accepter d'enlever chez

un enfant l'appendice parce que, peut-être plus tard, il mourra d'appendicite aiguë que de prendre prétexte de la présence d'un petit adénome du sein, pour jouer les Phidias et faire une opération dont les résultats n'ont trop souvent d'esthétique que le nom ».

Nous clôturerons ce chapitre, comme BURTY, en reconnaissant l'inopportunité d'une opération, dès le diagnostic posé de maladie scléro-kystique du sein, sans auparavant avoir tenté et constaté l'échec des méthodes conservatrices, et en particulier, de la lutéinothérapie. Nous n'ignorons pas que le diagnostic présente parfois de grosses difficultés. Ces cas demandent par conséquent une surveillance étroite et une intervention dès le moment où l'image clinique dégénère, ou la lutéinothérapie reste inefficace.

CONCLUSIONS

I. — La maladie de RECLUS est tout au plus une tumeur bénigne du sein. Si son image histologique semble la classer parmi les états précancéreux, les statistiques cliniques, même dans les cas d'abstention, en indiquent une évolution plus réconfortante: *cette affection dégénère rarement en cancer.*

II. — Sa pathogénie inflammatoire est difficilement soutenable. Seule son étiologie *hormonale* semble possible ; les travaux remarquables de M. LACASSAGNE lui donneraient même une origine plus précise par *hypersécrétion de la folliculine.*

III. — L'action thérapeutique du corps jaune semble s'expliquer par l'*antagonisme* qui existe entre les deux hormones lutéinique et folliculinique. Il explique en tous cas les résultats que MM. BÉRARD et LUMIÈRE constatèrent et présentèrent à la Société de Chirurgie de Lyon, en juillet 1934, et que nos observations confirment.

IV. — MM. LERICHE et DAHL-IVERSEN ont mis en évidence par leurs observations le rôle de la folliculine dans le traitement de la maladie kystique du sein ; or, injectée à haute dose (comme c'est le cas ici) chez un animal déjà sensibilisé à cette hormone,

vu l'origine de cette affection, la folliculine peut produire des « *antihormones* » qui *neutralisent* son propre effet physiologique.

HOLWEG, si on se reporte à ses travaux, montre que la neutralisation hormone-antihormone folliculinaire engendre même une *sécrétion des corps jaunes*.

V. — L'emploi du corps jaune semble donc être la thérapeutique de choix dans la maladie de RECLUS. Il faut rappeler que si cette affection a peu de chance de dégénérer en cancer, son diagnostic clinique est délicat et parfois même impossible. Elle demande une surveillance très étroite et très longtemps continuée, afin d'intervenir si le tableau clinique présentait des signes de malignité au début.

Vu : *Le Doyen*,
JEAN LÉPINE

Le Président de la Thèse,
BÉRARD

Lyon, le 21 Décembre 1937.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ANREODIAS. — Maladie kystique. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1897.
- AUDEMA (G. M. A.). — Contribution à l'étude de la maladie de Reclus et de ses rapports avec le carcinome. *Thèse de Montpellier*, 1924-25.
- BAUMGARTNER. — Maladies de la mamelle. *Traité de Chirurgie P. Delbet et A. Schwartz*, t. XXVII, 1913.
- BERGER. — Maladie kystique. *Presse Médicale*, 1898.
- BÉRARD (M.). — De l'influence du traitement par l'ingestion de corps jaune dans les poussées de mastite chronique douloureuses ou non avec ou sans néoformations glandulaires. *Lyon Chirurgical*, 31 : 454-465, juill. 1934.
- BLANC (H.). — Les tumeurs dites bénignes du sein contiennent parfois des germes de cancer. *Bull. et Mémoires de la Société des Chirurgiens de Paris*, S. 22, novembre 1935.
- BLOODGOOD COLT. — Anatomie pathologique de la mastite chronique. *Archives of Surgery*, t. III, n. 3, 1921, p. 1056.
- Blue-domed cyst. in chronic cystic mastitis ; its relation to cure of cancer to benign lesions of breast and to educational program. *J. A. M. A.*, 5 octobre 1929, p. 1056.
- BERTI. — Contribution à l'étude de la maladie de Reclus. *Annali Italiani di Chirurgica*, 7 juill. 1923.
- BESANÇON et BROCA. — Maladie kystique. *Presse Médicale*, 1886.
- BILLROTH (T.). — Die Krankheiten der weiblichen Brüst-drüsen. *Deutsche Chirurg.*, t. XLI, 1880.

- BINET. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- BOUIN et ANCEL. — Corps jaune et glande mammaire. *Presse Médicale*, 1911, p. 577 et *Presse Médicale*, 1925.
- BOMPARD et MILLIAN. — Maladie kystique. *Arch. de Physiol.*, 1884.
- BOURDE (Y.). — Maladie kystique du sein d'aspect clinique malin. *Sté de Chirurgie de Marseille*, séance de nov. 1932, in : *Marseille Médical*, n° 4, 5 févr. 1933.
- BROUHA et SIMMONET. — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse Médicale*, 25 déc. 1926.
- La sécrétion interne de l'ovaire et la contractilité utérine. *Gynécologie et Obstétrique*, t. XVI, n° 5, nov. 1927.
- BROUHA. — Contribution à l'étude de la placentation sur les déciduomes en cas de corps jaunes persistants. *II^e Réunion de l'Assoc. des Physiologistes de Langue Française*, Bruxelles, 17 et 18 juill. 1928.
- BROUHA (L.), DESCLIN et SIMMONET (H.). — Contribution à l'étude du corps jaune. *Soc. Belge de Biologie*, séance du 30 janv. 1932.
- BRUN (J.) et GUILHEM (P.). — Il n'y a pas de tumeur bénigne du sein. *Toulouse Médical*, 15 avr. 1937, n° 8.
- CAMPBELL. — Relations entre la maladie kystique et le carcinome. *Arch. of Surg.*, n° 6, juin 1934.
- CAHANE (M. T.). — Existe-t-il un antagonisme entre la folliculine et le corps jaune. *Bulletins et Mémoires de la Sect. d'Endocrin.*, I : 20-21, 1935).
- CAMELOT. — Le rôle du corps jaune et du liquide folliculaire. *Sté Méd. et Anatomo-Clinique de Lille*, séance du 3 déc. 1929.
- CHAUVIN. — Comment comprendre aujourd'hui les mastites chroniques. *Progrès Médical*, 1922, p. 443.
- CHEATLE. — Chronic mastitis, cysto-adenoma and adenoma. *Annals of Surgery*, octobre 1928.

COURRIER. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.

— Les hormones sexuelles femelles. *Comptes Rendus de la Sté de Biol.*, 23 mai 1931.

COURRIER (R.) et KEHL (R.). — Sur la suspension expérimentale de la phase lutéinique. *Comptes Rendus de la Sté de Biol.*, 109 : 877-879, 23 mars 1932.

— Sur l'existence de seuils différentiels endocriniens dans les réactions utérines de la phase lutéinique. *Comptes Rendus de la Sté de Biol.*, 113 : 607-609, 1933.

— Contribution à l'endocrinologie de la gestation chez la lapine. *C. R. de la Sté de Biol.*, 114 : 1317-1320, 1933.

— Nouvelles recherches sur la gestation chez la lapine. *C. R. de la Sté de Biol.*, 112 : 940-942, 1933.

COTTE et VACHEY. — Sur le rôle des cellules lutéiniques de l'ovaire dans les hémorragies utérines. *Revue Française de Gynécologie*, t. XX, 1925.

COURTY et SENELLAERT. — A propos d'un cas de maladie de Reclus. *Journ. des Sc. Méd. de Lille*, n° 14, 3 avril 1932.

CRAINICEONO (Al.) et KERN (E.). — Contribution à l'action des extraits du corps jaune ovarien. *Presse Médicale*, n° 13, 13 fév. 1935.

CHEATLE et CUTLER. — Tumours of the Breast. Arnold and Co, London, 1931.

DAHL-IVERSEN. — La maladie kystique et son traitement par la folliculine. *Lyon Chirurgical*, sept.-oct. 1935.

DAMBRIN et THOMAS. — Maladie kystique de la mamelle. *Soc. de Médecine de Toulouse*, 21 fév. 1927.

DERYL HEART. — Tumeurs papillomateuses intra-kystiques de la mamelle, bénignes et malignes. *Arch. of Surgery*, vol. XIV, n° 4, avril 1927.

DESCLIN. — Physiologie du corps jaune. *Le Scalpel*, n° 27, 8 juill. 1933.

- DESMARETS et Mme CAPITAIN. — Le traitement des mastopathies par l'acétate de testostérone. *Presse Médicale*, 26 mai 1937.
- DOBRINOFF. — Anatomie pathologique et pathogénie de la maladie kystique de la mamelle. *Thèse de Montpellier*, 1918.
- DOUBROFF. — Etude cytologique des dégénérescences néoplasiques dans la maladie kystique du sein. *C. R. de la Sté de Biol.*, 1924, p. 1248.
- DUFFEAU. — *Thèse de Lyon*, 1914.
- DUPUY DE FRENELLE. — Les tumeurs dites bénignes du sein. *Technique Chirurgicale*, octobre 1935.
- DELBET. — Maladie kystique de la mamelle. *Bull. Soc. Anat.*, 1893, n° 68, p. 2.
- DURUPT. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- EUZIÈRE et LAFON. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Méd.*, 25 mars 1936.
- FAVREAU. — Le rôle du corps jaune et du liquide folliculaire. *Journ. des Scienc. Méd. de Lille*, 16 mars 1930.
- FIESSENGER (N.) et MORICARD. — De la signification et des conditions d'apparition d'effets de lutéinisation d'ovaire impubère après injection d'extrait d'urine de femme ménopausique. *C. R. de la Sté de Biol.*, 1602-3, 1934.
- FOLLIASSON. — Quelques réflexions au sujet des tumeurs du sein. *Hôpital*, mai 1934.
- FONTGUYON (DE). — Maladie kystique. *Journal de Méd. de Bordeaux*, 1897.
- GATTA (R.). — Involution sénile de la glande mammaire et fibrose kystique. *Journ. de Chir.*, n° 6, juin 1935.
- GERLINGER. — Corps jaunes partiels dans l'ovaire de la chienne. *Sté Anat. Strasbourg*, 17 mars 1923.

- GOORMAGHTIGH (N.) et AMERLINCK (A.). — Réalisation expérimentale de la maladie de Reclus de la mamelle chez la souris. *Bull. Ass. Franç. p. l'Etude du Cancer*, 19 : 527-543, juill. 1930.
- GORSSE. — Contribution à l'étude de la maladie kystique de Reclus. *Thèse de Toulouse*, 1927-28.
- GOSSET et MASSON. — Etude anatomo-pathologique de 75 cas de tumeurs du sein. *Rev. de Gyn. et Chir. Abdom.*, n° 4, oct. 1913.
- GRÉGOIRE. — Sur un cas de maladie de Reclus chez un jeune homme. *Bull. Soc. Chir.*, 1921, p. 819.
- GUILLAUME. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Méd.*, 25 mars 1936.
- HAHN. — La maladie kystique du sein et ses stades initiaux chez des femmes jeunes. *Virchow's Arch. f. Path. Anat. und Phys.*, vol. CCLXII, f. 2, 1926, p. 531.
- HARROLD (C. C.). — Chronic cystic mastitis. *J. M. A. Georgia*, 20 : 49-52, Feb. 1931.
- HERZENBERG. — Pathogenesis of Reclus disease. *Centralbl. f. All. Path. und Path. Anat.*, 1^{er} mars 1927, p. 229.
- HOGENAUER. — Les tumeurs bénignes du sein sont la base d'un développement cancéreux. *Wiener Klinisch. Wochen.*, An. LVII, p. 36, n° 2, 12 janv. 1934.
- JACOULET (F.). — Les épithéliums kystiques de la glande mammaire. *Thèse de Paris*, 1911.
- JAYLE (F.). — Les corps scléreux du corps jaune. *XVIII^e Congrès Méd. Nancy*, août 1925, p. 309.
- KLEIN (M.). — Sur l'ablation des embryons chez la lapine gravide et sur les facteurs qui déterminent le maintien du corps jaune dans la deuxième partie de la grossesse. *C. R. de la Sté de Biol.*, 441-443, 1933.
- Sur les relations entre l'utérus gravide et le corps jaune au cours de la deuxième partie de la grossesse chez la lapine. *C. R. de la Sté de Biol.*, 3 mars 1933.
 - Le corps jaune de grossesse ; recherches histologiques et physiologiques. *Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embryol.*, 1934.

- KONSULOOF. — *Endokrinologie*, 1933, t. XIII, p. 27.
- KUNG (A. C.). — Algunas consideraciones sobre el aborto habitual y su tratamiento. Comunicacion previa. *Rev. Med. del Roserio*, 23 : 1072-1076, déc. 1933.
- LACASSAGNE (A.). — *C. R. de la Sté de Biol.*, t. CXIV, 1933, p. 427, t. CXV, 1933, p. 937 et t. CXVI, 1934, p. 844.
- LAFFUTY-PHILIPS. — Emploi du corps jaune contre les nausées de cause utérine. *Rev. Franç. de Gynéc. et Obst.*, 1927, n° 6, p. 28.
- LECÈNE et LENORMANT. — Maladies chirurgicales de la glande mammaire. *Précis de Path. Chir.*, t. III, 1928.
- LERICHE (R.). — Essais de traitement de la mammite scléro-kystique de Reclus par la folliculine. *Lyon Chirurgical*, janv.-fév. 1933.
- LETULLE. — *Traité d'anatomie pathologique*, t. III, p. 2110.
- LUCCIONI (F.). — Maladie kystique des seins et ovaires polykystiques. A propos de la pathogénie de la maladie de Reclus. *Bull. et Mém. Sté Chir. Marseille*, n° 2, 1935.
- MACIAS DE TORRES. — Le corps jaune gravidique est-il indispensable au début de la grossesse dans l'espèce humaine. *Rev. Franç. de Gynécol. et d'Obst.*, n° 6, juin 1935.
- MARSAULT (L. M. J.). — Du diagnostic clinique de la maladie kystique de Reclus. *Thèse de Bordeaux*, 1919-20.
- MAUNOURY. — Maladie kystique. *Progrès Médical*, 1888.
- MENEGAUX. — La maladie kystique du sein. *Progrès Médical*, n° 8, 23 fév. 1929.
- MOTHONÉOS (M. G. M.). — Contribution à l'étude de la maladie scléro-kystique du sein. *Thèse de Paris*, 1934.
- MOULONGUET. — Lésions du sein. *Diagnostics anatomo-cliniques* de P. Lecène, t. I.
- Sur un cas de dégénérescence maligne de la maladie de Reclus. *Journal de Chirurgie*, nov. 1934.

- OBERLING (C.), GUÉRIN (M.) et GUÉRIN (P.). — Recherches sur des greffes en série de tumeurs mammaires bénignes chez le rat. *Bull. Assoc. Franç. p. l'Etude du Cancer*, nov. 1933.
- OLIVERRA MONTA (A. R. DE). — Tumores benignos da mamma. Enucleação esthetica. *Rev. de Gynéc. et Obst.*, 26 janv. 1936.
- POULAIN. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- POULIOT. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- RENAUD (M.). — Les adéno-fibromatoses kystiques du sein (maladie de Reclus). *Rev. Crit. de Path. et de Thérap.*, 161-163, fév. 1930.
- RIVOIRE (R.). — La lutéine. *Presse Médicale*, 1^{er} janv. 1936.
— Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- ROUSSY (G.), LEROUX (R.), OBERLING (Ch.). — Précis d'anatomie pathologique, t. II, 1933.
- ROUX (A.-J.). — Maladie polykystique de Reclus. *Thèse de Bordeaux*, 1910.
- RUBENS-DUVAL (H.). — La protéinothérapie des affections non cancéreuses de la glande mammaire. *Journ. de Méd. de Lille*, n° 16, sept. 1935.
- SAKAROF-PAOLENKOY. — Les corps jaunes des femelles gravides considérés comme inhibiteurs de la conception. *Rev. Franç. d'Endocrin.*, 1928, n° 3, p. 220.
- SAINTON. — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- SEGUY (J.). — Les hormones féminines en thérapeutique. *Vie Médicale*, 25 mars 1936.
- SEJOURNET. — Formes cliniques de la maladie kystique de Reclus. *La Gynécologie*, t. XIX, 1920, p. 153.

- SEJOURNET, MORISSON et LACOMBE. — Maladie kystique de Reclus. *Bull. et Mém. de la Sté Anat. de Paris*, n° 1, janv. 1920.
- SEMB (G.). — Pathologico-anatomical et clinical Investigation of Fibroadenomatosis Mammarum et its Relation to other Pathological Conditions. *Act. Chir. Scandinav. Cystica*, 1928, t. LXIV.
- SICRE. — La maladie de Reclus (kystique). *Thèse de Paris*, 1890.
- SIMONNET (H.). — Mastite chronique, adénofibrome, maladie scléro-kystique. *Thèse de Paris*, 1936, Masson, éditeur.
- SKOWROM-PERAUS. — La folliculine provoque-t-elle l'interruption de la gestation par l'arrêt de la fonction du corps jaune. *C. R. de la Sté de Biol.*, 772-774, 1935.
- WEIL (M. P.). — La fonction ovarienne de la femme. *Bruzelles Médical*, 22 mars 1936.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER	
Historique et Généralités sur la maladie de Reclus	15
CHAPITRE II	
Pathogénie de la Maladie de Reclus	19
CHAPITRE III	
Le corps jaune dans la Maladie de Reclus	27
CHAPITRE IV	
Du Diagnostic et de l'Evolution de la Maladie de Reclus	47
CHAPITRE V	
Les différentes Thérapeutiques préconisées dans la Maladie de Reclus	51
CONCLUSIONS	58
BIBLIOGRAPHIE	60

